Centre Hospitalo-Universitaire Hussein Dey (ex parnet)
Service de Pédiatrie

ICTERE A BILIRUBINE LIBRE
NOUVEAU NE

Dr . M.BOUTABA

DEFINITIONS

- Coloration jaune généralisée des téguments et des muqueuses.
- Du à la presence dans le sang en quantité anormale de bilirubine libre.
- Ictère précoce <24éme heure de vie
- Ictère tardif >7éme jour de vie
- Ictère persistant >14éme jour de vie.

DEFINITIONS

- Ictère grave BLR total >200mg/l ou 342µmol/l
- Ictère physiologique BLR Total < 150mg/l ou 257µmol/l

INTERET

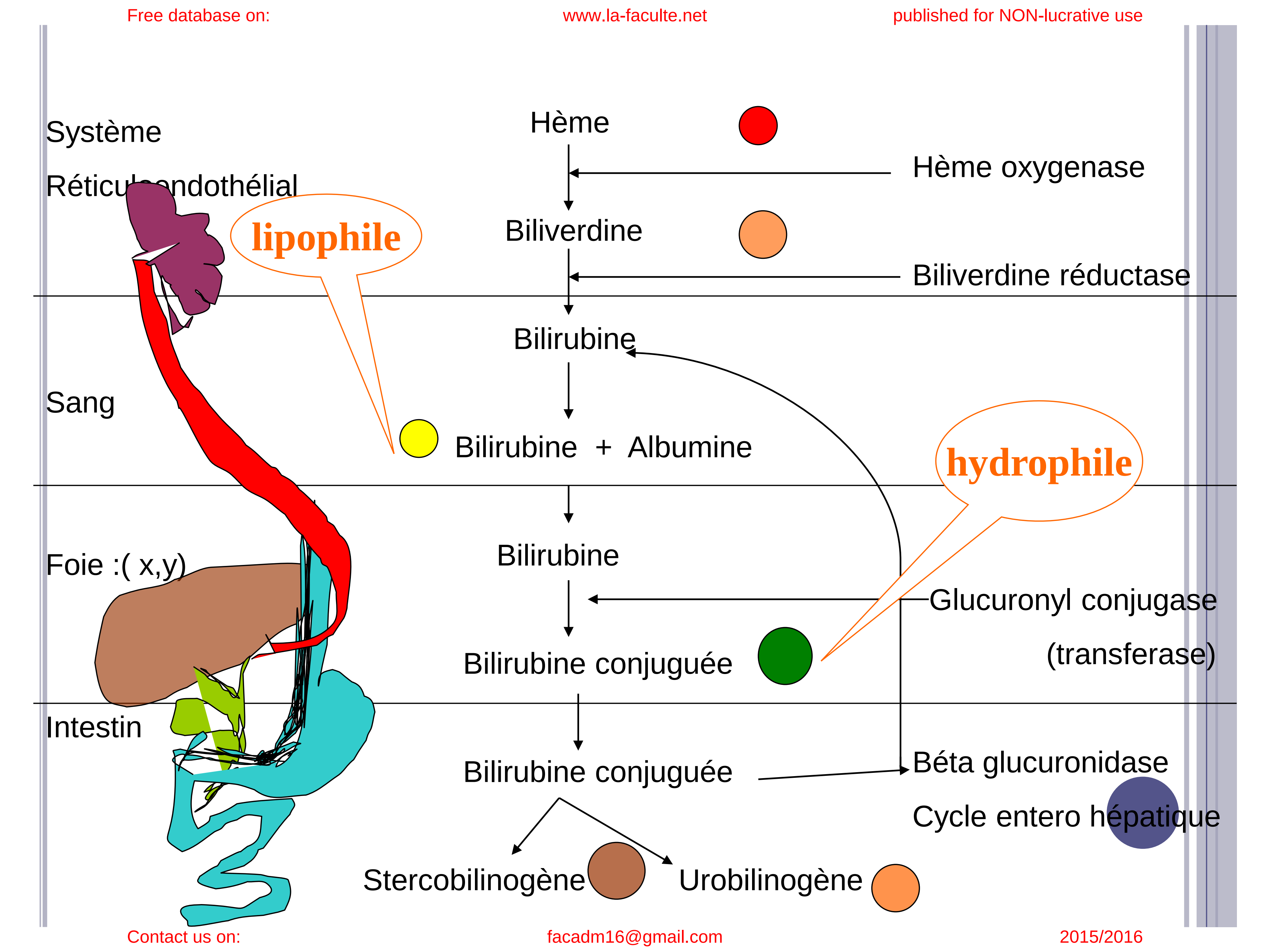
-Fréquence

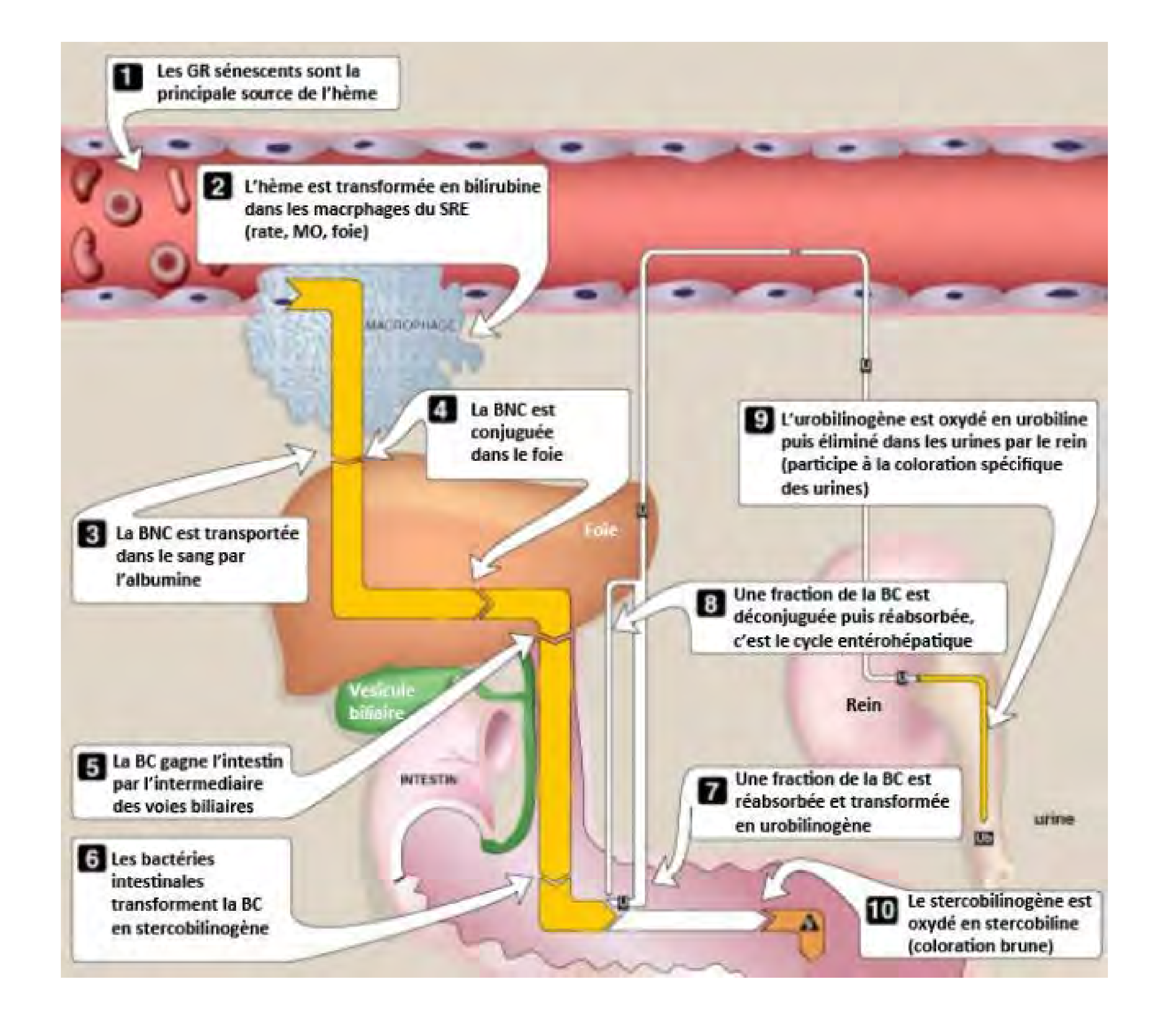
-Etiologies multiples

-Gravité lié au risque d'ictère nucléaire

-Prévention possible :incompatibilité rhésus

Métabolisme de la bilirubine


Système
Réticuloendothélial
Hème
Hème oxygenase
Biliverdine
lipophile
Biliverdine réductase
Bilirubine
Sang
Bilirubine + Albumine
hydrophile
Foie :(x,y)
Bilirubine
Glucuronyl conjugase
(transferase)
Bilirubine conjuguée
Intestin
Bilirubine conjuguée
Béta glucuronidase
Cycle entero hépatique
Stercobilinogène
Urobilinogène


1 Les GR sénescents sont la principale source de l'hème
2 L'hème est transformée en bilirubine dans les macrphages du SRE (rate, MO, foie)
MACROPHAGE
4 La BNC est conjuguée dans le foie
9 L'urobilinogène est oxydé en urobiline puis éliminé dans les urines par le rein (participe à la coloration spécifique des urines)
3 La BNC est transportée dans le sang par l'albumine
Foie
8 Une fraction de la BC est déconjuguée puis réabsorbée, c'est le cycle entérohépatique
Vésicule biliaire
Rein
5 La BC gagne l'intestin par l'intermediaire des voies biliaires
INTESTIN
7 Une fraction de la BC est réabsorbée et transformée en urobilinogène
urine
6 Les bactéries intestinales transforment la BC en stercobilinogène
10 Le stercobilinogène est oxydé en stercobiline (coloration brune)

Deux types de bilirubine

BLR libre = non conjuguée

- liposoluble / non hydrosoluble
- s'accumule dans les tissus

⇓

Ictère à bilirubine libre du nouveau-né

(très fréquent)

⇒ Selles normales

BLR conjuguée

- hydrosoluble / non liposoluble
- s'élimine dans la bile et les urines



Ictère à bilirubine conjuguée du nouveau-né

(exceptionnel)

⇒ selles décolorées

ALERTE

Toxicité de la bilirubine libre

seule la BLR libre est toxique pour le nouveau-né ⇒ ictère nucléaire (atteinte des noyaux gris centraux)

risque chez le nouveau-né à terme si BLR libre ≥200mg/L ou 320 μmol/L

Le mécanisme de l'ictère à BLR libre

- L'excès de production:
  - -Résorption d'un hématome
  - -Polyglobulie
  - -Hémolyse pathologique

- Perturbation de la liaison bilirubine albumine

Médicaments ,hypothermie ,hypoglycemie,l'acidose,hypoxie

Hypoalbuminemie

- Défaut de captation
- Défaut de conjugaison

Les facteurs de risque de l'ictère néonatal à BLR libre sévère

- allaitement maternel insuffisant
- sortie précoce
- prématurité
- PN < 2500g
- hypoxie / bas débit / acidose
- sepsis

Reconnaître l'ictère

A. Diagnostic facile:

- Ictère franc, conjonctival: BT 15 - 30 mg/l
- Ictère franc cutanéo-muqueux généralisé:

  BT > 30 mg/l
- Dc (+) est clinique, confirmé par la biologie

B. Diagnostic difficile:

- Ictère discret
- Ictère associé à une pâleur intense
- Certaines ethnies: noirs et asiatiques

La mesure transcutanée de la BLR

principe : la densitométrie réflexe :

La différence entre le rayon émis et le rayon réfléchi est fonction de la quantité de BLR accumulée dans la peau

plusieurs causes d'erreur

sur évaluation
- pigmentation cutanée
- congestion au moment du flash (pleurs)

sous évaluation
- BLR > 340µmol (200mg) / L
- hémolyse massive
- après photothérapie (< 12H)

Diagnostic étiologique

Ictère à bilirubine libre

HEMOLYTIQUE

NON HEMOLYTIQUE

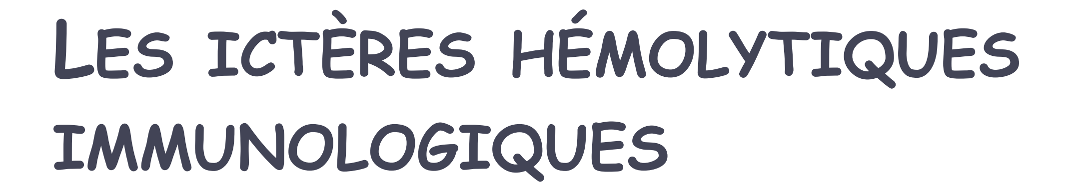
IMMUNOLOGIQUE

NON IMMUNOLOGIQUE

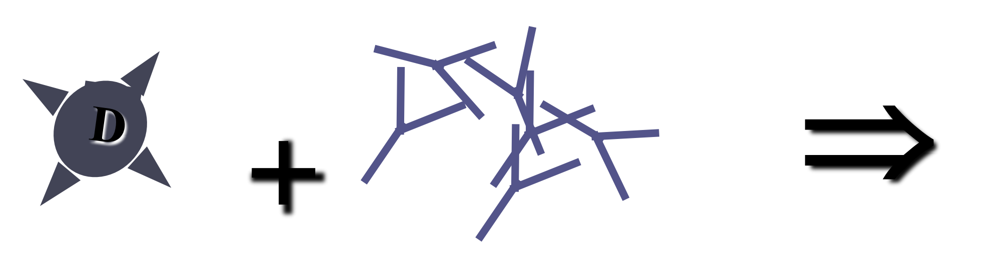
RH, ABO, SOUS GROUPE

Constitutionnel :ENZ , MB, HB

Acquis: INF,MED Ocytocine, Vit K1 s Hématome,polyglobulie


Les ictères hémolytiques immunologiques

Mécanisme simplifié des incompatibilités foeto-maternelles



GR du NN recouvert d'Ag de groupe

AC maternels anti groupe



+

macrophage

D

⇐

macrophage

Captation puis hémolyse ⇒ ictère à BLR libre

L'incompatibilité Rhésus

1-Phase de sensibilisation :Mère Rh- mise en présence d'hématies fœtales Rh + l'occasion d'un accouchement ou d'un avortement.

2-Phase d'immunisation :2ème grossesse production massive d'AC antiD

3-Passage trans placentaire d'AC antiD (IgG) entrainant une hémolyse des GR fœtaux

Immunisation Rhésus

1ère cause d'hémolyse en période néonatale

- Anamnèse :
  - ATCD (fratrie)
  - ATCD obstétricaux
  - Mère Rh -, RAI
- Clinique :
  - Ictère hémolytique
    - Apparition précoce (avant H24)
    - Intensité variable
    - Aggravation rapide (24-48 heures)
  - Anémie : pâleur
  - HSM

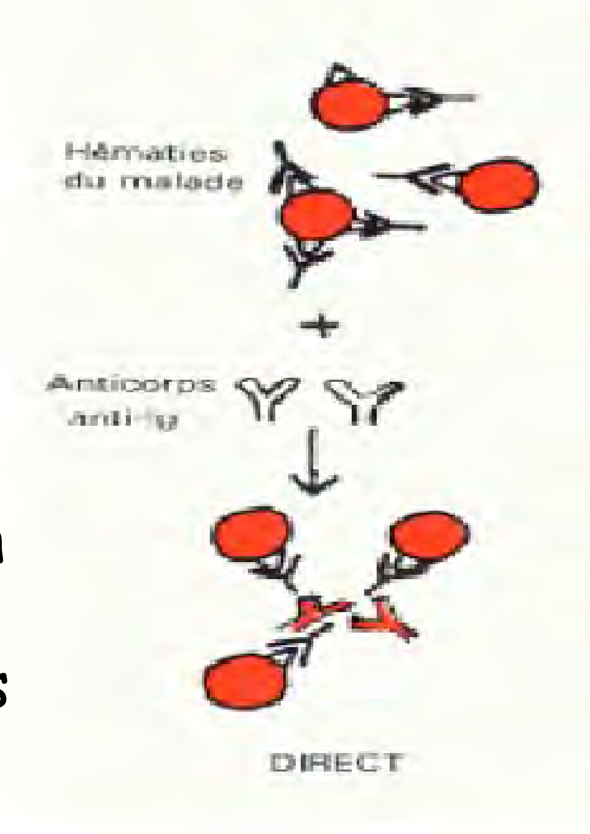
➔ Evolution spontanée vers l'ictère nucléaire

- Bilan :
  - Groupe, Rh
  - NFS (Hb < 12 g/dL),
  - Hyper bilirubinémie NC
  - Coombs direct et indirect +

Test de Coombs

. Réaction d'agglutination

- **Direct** : on détecte des Ac fixés à la surface des GR
- **Indirect** : on détecte des Ac circulants



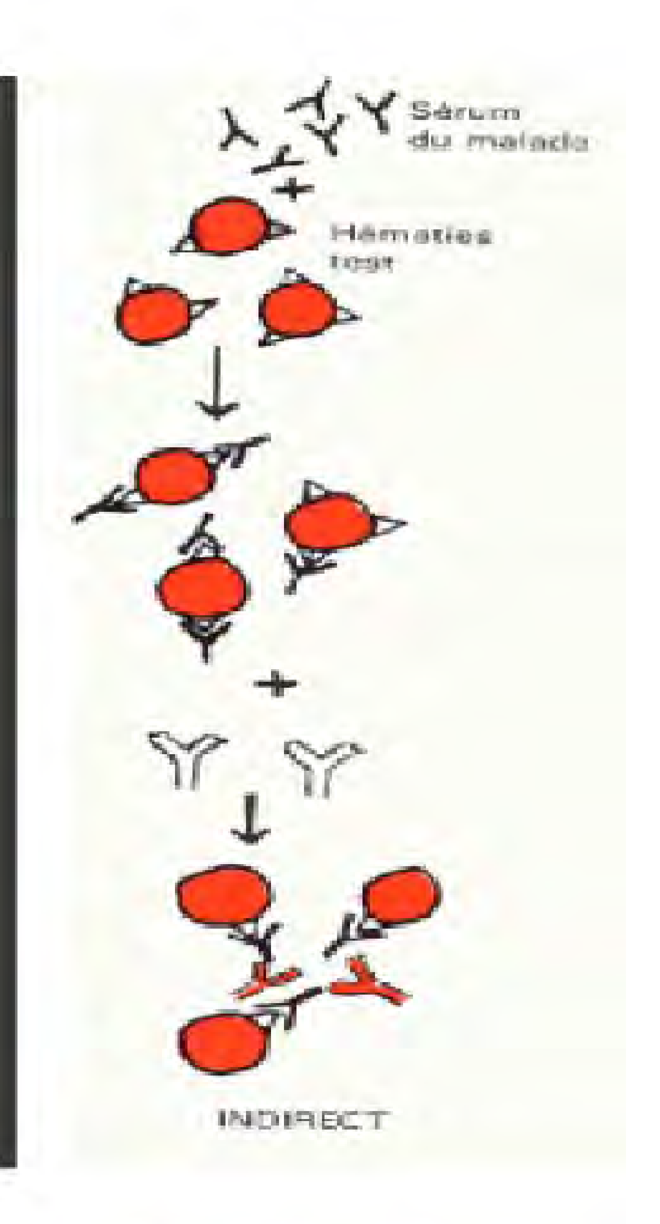


Schéma : test de Coombs direct / test de Coombs indirect

Les deux incompatibilités foeto-maternelles les plus fréquentes

système Rhésus D	système ABO
mère Rh -, père Rh +,	mère O, père A ou B,
nouveau-né Rh+	nouveau-né A ou B
nécessite une 1ère grossesse	pas de 1ère grossesse
ictère précoce	ictère ± précoce
souvent sévère	rarement sévère
souvent début in utero	pas de troubles in utero

Autres incompatibilités

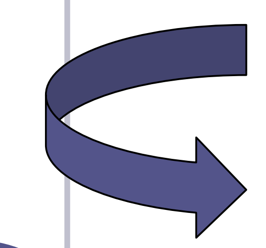
- Dans le système Rhésus: c,E plus rarement C,e
- En dehors du système rhésus:

.AgKdu système Kell

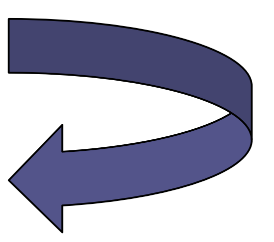
.AgFya du système Duffy

.Ag Jka du système Kidd

Les ictères hémolytiques non immunologiques



Causes Constitutionnelles



Causes Acquises

Causes constitutionnelles

1. **Déficit enzymatique**
   - **Déficit en G6PD**
     - **Hyperbilirubinémie parfois sévère avec risque d'ictère nucléaire**
     - **Événement déclencheur: médicament, infection, fèves**
     - **Diagnostic : dosage enzymatique après l'âge de 3 mois**
   - **Déficit en pyruvate kinase**

2. **Anomalie globulaire**

- **Sphérocytose (maladie de Minkowski-Chauffard)**

-le tableau clinique est celui d'une hémolyse sévère précoce (souvent)

-le diagnostic : résistance aux solutés hypotoniques

- **Eliptocytose**

3.Anomalies de l'hémoglobine :

- l'alpha thalassémie :ictère modéré, anémie modérée
- la béta thalassémie :ictère grave ,

Causes acquises

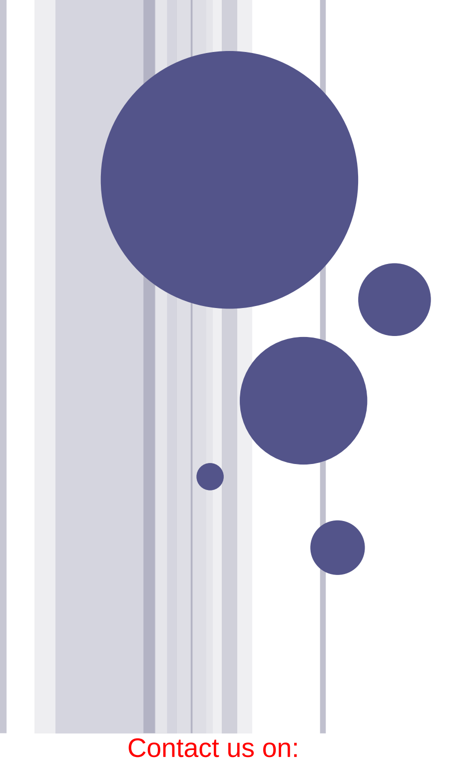
- Causes infectieuses:
- Septecemie bacterienne
- Virale(rubeole,CMV,herpes)
- Parasitaire(toxoplasmose)
- Causes toxiques :

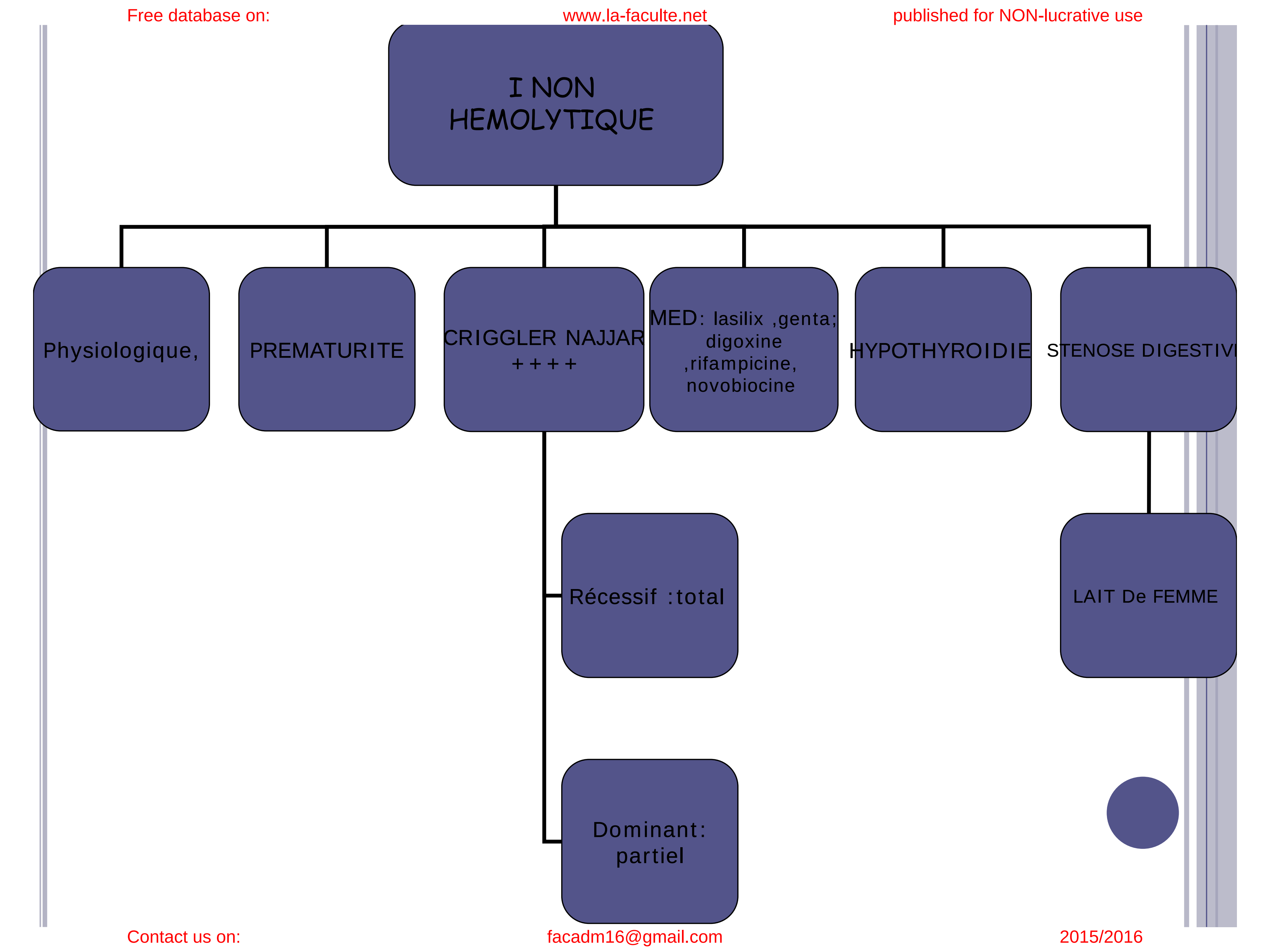
Administration de la Vit K synthétique

- Deficit en Vit E (prématuré)
- Résorption d'hématome,polyglobulie




LES ICTÈRES NON HÉMOLYTIQUES




I NON HEMOLYTIQUE
Physiologique,
PREMATURITE
CRIGGLER NAJJAR ++++
MED: lasilix ,genta; digoxine ,rifampicine, novobiocine
HYPOTHYROIDIE
STENOSE DIGESTIVE
Récessif :total
Dominant: partiel
LAIT De FEMME

ICTÈRE DE L'ALLAITEMENT MATERNEL

- Inhibition de la conjugaison hépatique de la bilirubine par des constituants lipidiques du lait
- Peut être intense mais **JAMAIS DANGEREUX. NE CONTRE-INDIQUE PAS L'ALLAITEMENT MATERNEL**
- L'ictère est tardif entre 5-6 j
- Peut persister 4-5 semaines
- Test diagnostique et thérapeutique : réchauffer le lait à 56° qui fait disparaitre l'ictère

ICTERE INFECTIEUX

- **Infection urinaire +++**
- Surtout **E.Coli K1**
- Réaction croisée entre anticorps anti-bactériens et antigènes érythrocytaires du groupe ABO
  - ⇒ fragilisation de la membrane des hématies
  - ⇒ hémolyse

DIAGNOSTIC DE GRAVITE

1 -LES FACTEURS DE GRAVITE:

,

-La précocité de l'ictère,

-La progression de l'hyper bilirubinémie>10 mg/l/h

-Un taux de Bilirubine libre >200 mg/l qq soit l'age

-Le retard de croissance intra utérin ;

-La prématurité.

-L'hypothermie l'hypoxie ,l 'hypoglycémie, détresse respiratoire ,DSH….;

2-l'ictère nucléaire :

-léthargie ,refus de tétée,(1 et 2 j)

-Vomissement,

-Hypertonie en opisthotonos (2 au 7 j)

-Yeux en coucher de soleil,

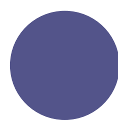
-Troubles des fonctions vitales voir la mort;

-Au delà du 7 j : hypotonie ++

-si l'enfant survit : encéphalopathie bilirubinique:

retard mental, troubles neurosensoriels, comitialité, difficulté d' apprentissage

Opisthotonos : ictère nucléaire




TRAITEMENT

TRAITEMENT CURATIF

BUTs:

-Faire baisser le taux de la Bilirubine libre

-Prévenir l'Ictère Nucléaire ++++++

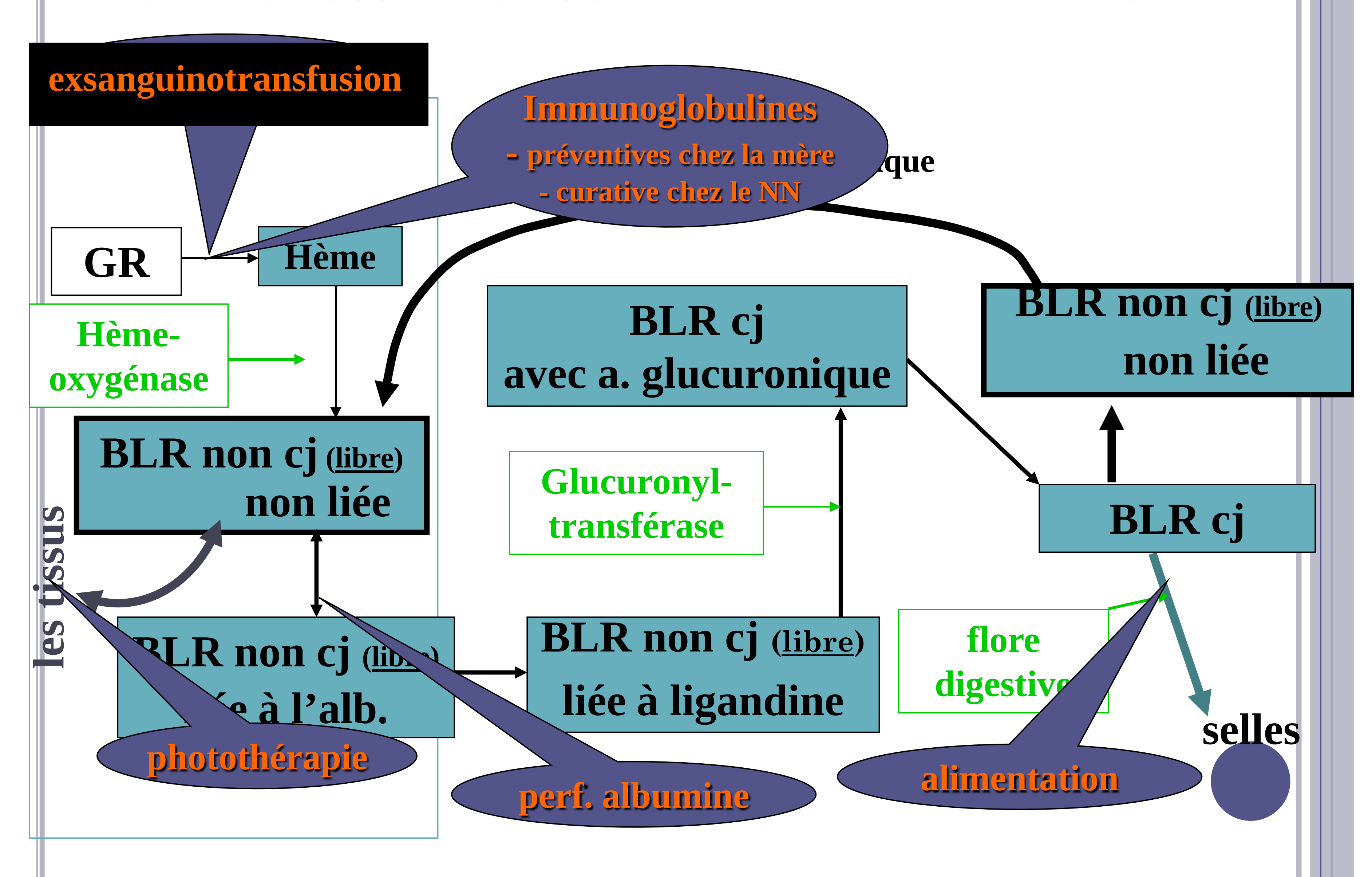
-Traiter l' anémie et les troubles associés++

ARMES

- PHOTOTHERAPIE
- EXSANGUINOTRANSFUSION

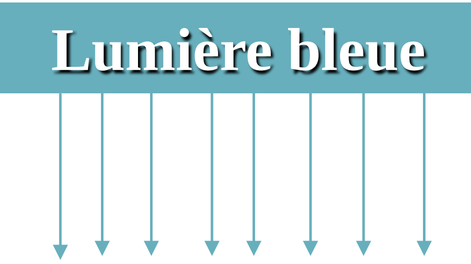
- ALBUMINE
- PHENOBARBITAL
- CLOFIBRATES

CIBLES POSSIBLES POUR LE TRAITEMENT DE L'ICTÈRE



PHOTOTHERAPIE

PRINCIPE DE LA PHOTOTHÉRAPIE



BLR libre + photons (425-475 nm) ⇒ **Lumirubine**

lipophile
⇓
passage intra cellulaire
⇓
accumulation au niveau de la peau

hydrophile
⇓
passage dans bile et urines
⇓
élimination

Principe de la photothérapie

3 paramètres conditionnent l'efficacité de la photothérapie

- La valeur de la longueur d'onde qui intervient à 2 niveaux :
  - l'absorbtion photonique (maxi dans le bleu = 450 nm)
  - la pénétration dans les tissus (maxi dans le vert = 490 nm)
- L'importance de l'intensité du rayonnement :

En pratique :

photothérapie conventionnelle = 10 $\mu W.cm^{-2}.nm^{-1}$

photothérapie intensive = 30 $\mu W.cm^{-2}.nm^{-1}$

- La surface cutanée exposée



Précaution d'usage :

- Mise en incubateur
- NNE nu avec protection des GO et OGE,
- Dans une couveuse, à 35-50 cm de distance de la source lumineuse,/ rampe de 6 à 8 tubes fluorescents blanc ou bleu .
- Majoration hydrique, entre 10 et 20%
- Changement de position /3H
- Vérifier régulièrement position des lunette(Attention à éviter une compression du nez)

Effets secondaires :

Hyperthermie ,diarrhée ,intolérance au lactose; éruption cutanée ,bébé de bronze, ballonnement abdominal, atteinte des yeux.

Conte indications : hépatite ,ictère cholestatique

Surveillance

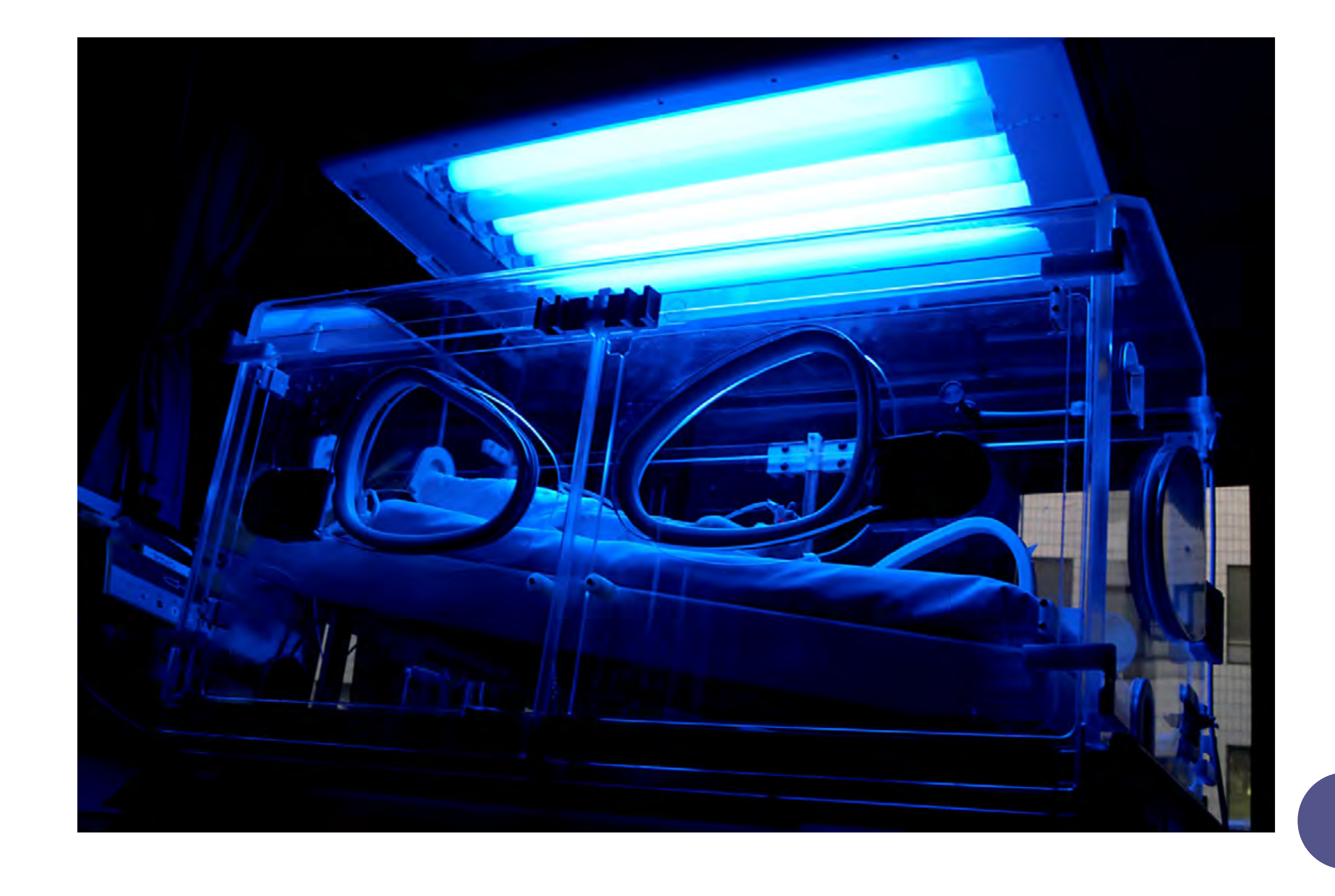
T , du transit, de l'état d'hydratation ,poids, diurèse, température

Bilurubine chaque 12 H

Photothérapie intensive

TUNNEL ou TURBINE





EXANGUINOTRANSFUSION

- **Principe :** Epuration de l'organisme de l'excès de la bilirubine ainsi que des AC à l'origine de l'hémolyse, et traitement de l'anémie

- **Modalités :**

-Cathétérisme de la veine ombilicale / KT n 6-8

-Introduit de 8 à 10 cm

-Sang total frais compatible avec celui du NNE et de sa mère sang,

- RH – si PB RH+ , O si PB AB
- Quantité : 2 à3 fois la masse sanguine(180 CC /kg)

- **Complication :** -Anémie ou polyglobulie,

-Hypo ou hyper volémie,

-Hypo ca+ ; hypo Glycémie, hyper kaliémie

-Trouble du rythme,

-cavernome porte, risque liés à la transfusions

.

AUTRES ARMES

-Inducteur enzymatique :PHENOBARBITAL :

-CRIGLER NAJJAR II: 5 mg/KG /j

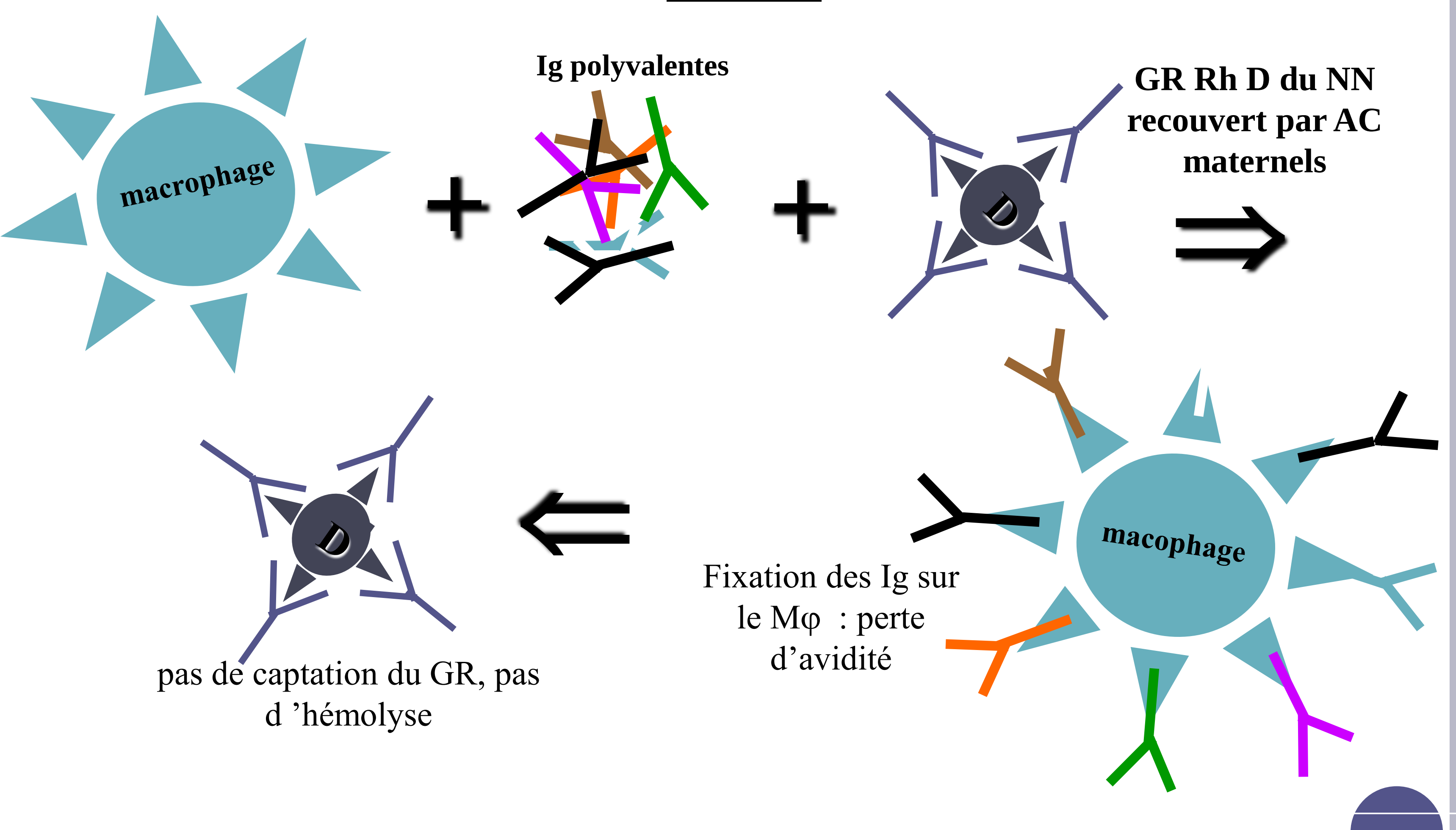
-ALBUMINE 20% :1 G/KG à diluer +++

-MESOPORPHYRINE: inhibiteur de l'hème oxydase : (test)

-Réchauffement DU LF

-IMMUNOOGLOBULINES :

Perfusions d'Ig polyvalentes dans les immunisations materno-fœtales sévères



Les Ig perfusées au NN saturent les Mφ qui perdent leur avidité ; elles sont indiquées dans les incompatibilités materno-fœtales sévères

INDICATIONS

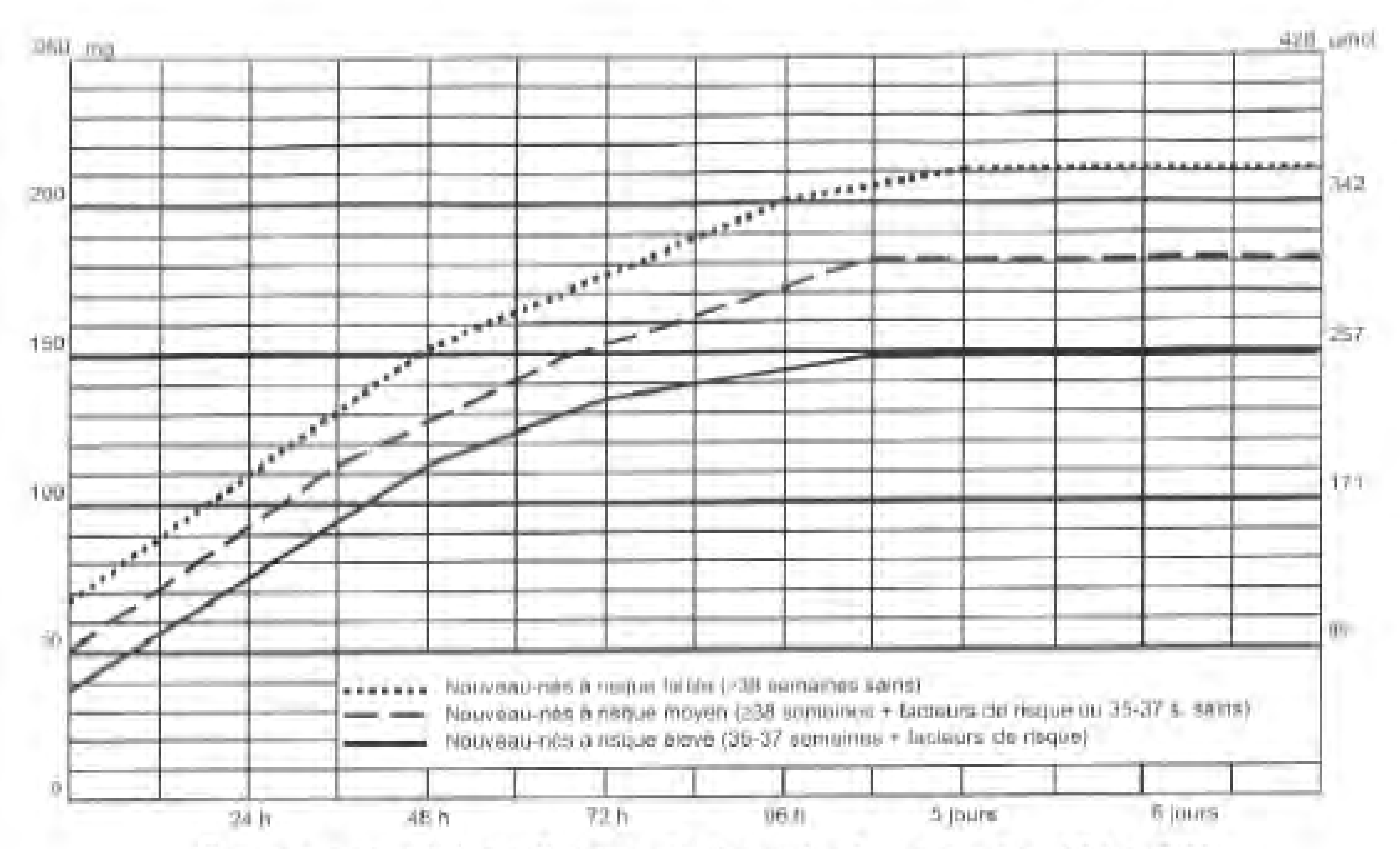
Nouvelles courbes d'indication publiées par l'Académie Américaine de Pédiatrie

En fonction

- De la **bilirubine totale**
- Du **niveau de risque** faible, moyen ou élevé d'ictère nucléaire, défini en fonction de **l'âge gestationnel** et de l'existence ou non de **facteurs aggravants**
  - Anémie hémolytique (alloimmunisation, déficit en G6PD)
  - Signes neurologiques (somnolence significative)
  - Asphyxie périnatale
  - Instabilité thermique
  - Infection
  - Acidose

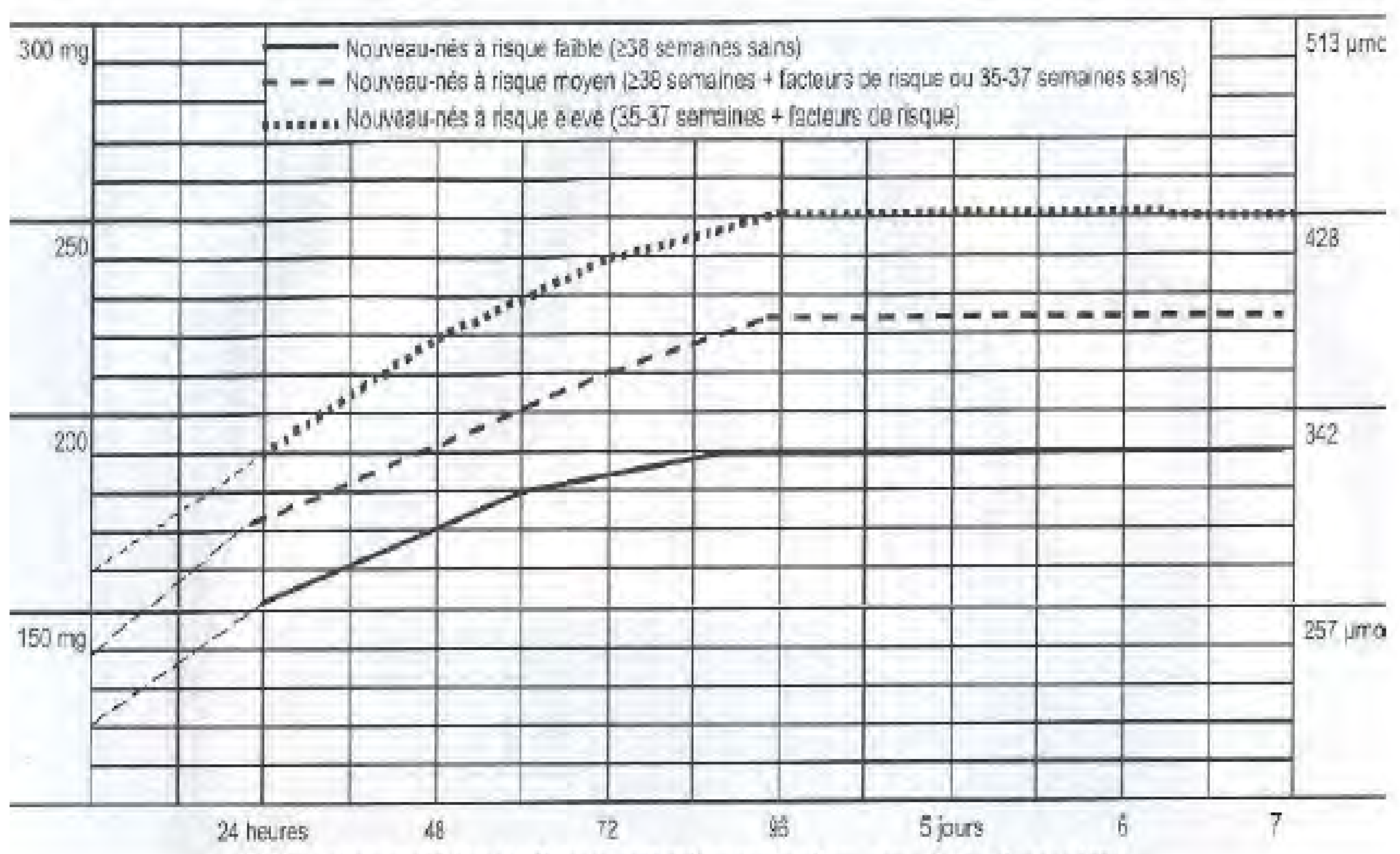
Risque	Age gestationnel (SA)	Facteurs aggravants
Faible	> 38	Non
Moyen	35 à 37 > 38	non oui
Elevé	35 à 37	oui

Figure 1 : Courbe de référence de la bilirubinémie pour les indications de la photothérapie intensive
Références : American Academy of Pediatrics – *Pediatrics 2005;114:297-316 [1]*



Facteurs aggravants (voir page 4): incompatibilités sanguines foeto-maternelles , déficit en G6PD, troubles de vigilance, hypoxie, instabilité thermique, infection, acidose, signes neurologiques

Figure 2 : Courbe de référence de la bilirubinémie pour les indications d'exsanguino-transfusion
Références : American Academy of Pediatrics – *Pediatrics 2005;114:297-316 [1]*

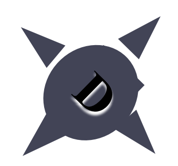


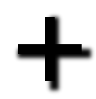
Facteurs aggravants (voir page 4): incompatibilités sanguines foeto-maternelles , déficit en G6PD, troubles de vigilance, hypoxie, instabilité thermique, infection, acidose, signes neurologiques



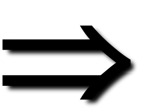
PREVENTION

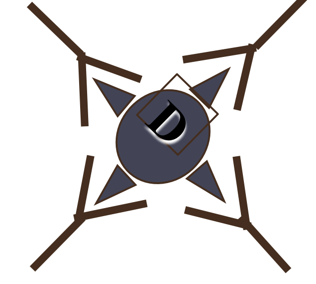
Prévention de l'immunisation anti-D des mères rhésus négatif











GR du fœtus (Rh+) dans le sang maternel (Rh-)

Ig anti D injectées dans le sang maternel

Dans les 72 h suivant l'accouchment d'un enfant Rh+

Les Ag D sont masqués par les AC anti D
⇓
Les Ag D sont « isolés » du Σ immunitaire maternel

Les Ig spécifiques anti D perfusées à la mère empêchent le contact et donc la reconnaissance des Ag D par le système immunitaire de la mère